

PSYCHOPATHOLOGISCHE  
VERÄNDERUNGEN BEI  
SCHIZOPHRENEN PATIENTEN  
NACH ABSETZEN EINER  
NEUROLEPTISCHEN  
LANGZEIT-THERAPIE  
BEZIEHUNGEN ZU ENDOKRINEN  
VARIABLEN

Ladislaus Szabados

*Lass Münden  
1984*







Aus der Psychiatrischen Klinik der

Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

PSYCHOPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI SCHIZOPHRENEN  
PATIENTEN NACH ABSETZEN EINER NEUROLEPTISCHEN  
LANGZEIT-THERAPIE.  
BEZIEHUNGEN ZU ENDOKRINEN VARIABLEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

LADISLAUS SZABADOS

aus

Dietersburg

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München.

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.1984

Herrn Prof. Dr. M. Ackenheil und  
Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke  
ich für die Überlassung des Themas.  
Ein herzliches Dankeschön Herrn  
Dr. Dieter Naber für seine Betreuung.



Meiner Frau  
und meinen Kindern



## INHALTSVERZEICHNIS

=====

|                                                                                    | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG                                                                      | 1     |
| B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER<br>ARBEIT                                   | 6     |
| C. MATERIAL UND METHODEN                                                           | 7     |
| 1.) Patienten                                                                      | 7     |
| 2.) Blutentnahme, Hormonbestimmungen                                               | 8     |
| 3.) Bestimmung der Psychopathologie                                                | 8     |
| 4.) Zur statistischen Auswertung                                                   | 9     |
| D. ERGEBNISSE                                                                      | 10    |
| 1.) Einfluß von Neuroleptika-Entzug auf<br>die Psychopathologie                    | 10    |
| 2.) Einfluß von Neuroleptika-Entzug auf<br>neuroendokrine Variablen                | 15    |
| 3.) Zusammenhänge zwischen psychopatholo-<br>gischen und neuroendokrinen Variablen | 17    |
| E. DISKUSSION                                                                      | 21    |
| F. ZUSAMMENFASSUNG                                                                 | 27    |
| G. LITERATURVERZEICHNIS                                                            | 29    |



## A. EINLEITUNG

=====

Seit Einführung der Neuroleptika in den späten 50 er Jahren, sind bis zum Ende der 70 er Jahre schätzungsweise 250 Millionen Menschen mit Neuroleptika behandelt worden ( 4 ).

Die Wirksamkeit einer neuroleptischen Langzeitbehandlung zur Verhinderung eines erneuten Schubs einer Schizophrenie ist durch zahlreiche doppelblind kontrollierte Studien eindrucksvoll belegt und gilt heute als unumstritten ( 1, 2, 24, 26, 30, 31, 44, 63, 48, 50, 60 ).

Insbesondere Davis ( 15 ) untersuchte in einer Literaturübersicht 24 doppelblind kontrollierte Studien, in denen sowohl ambulante als auch hospitalisierte Patienten berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse dieser Absetzstudien stellen eindeutig fest, daß mehr als doppelt so viele Patienten unter Placebo einen Rückfall erleiden im Vergleich zu den Patienten unter Neuroleptika. Dies waren 40 % der mit Placebo und 20 % der mit Neuroleptika behandelten Patienten. Ein ähnliches Ergebnis wird auch in einer weiteren Übersicht von Prien und Klett ( 43 ) gefunden.

Diese Autoren kamen bei der Durchsicht von 16 Arbeiten zum Schluß, daß mindestens 40 % der Patienten, bei denen die Neuroleptika abgesetzt worden sind, innerhalb der ersten 6 Monate einen Rückfall erlitten.

Die Sicherheit der antipsychotischen Wirksamkeit wird auch dadurch unterstrichen, daß die Mehrheit der Patienten, die bei Absetzstudien einen Rückfall erlitten, sich unter erneuter Neuroleptikagabe schnell verbesserten.

Die Rückfallquoten in den Studien unterscheiden sich erheblich voneinander. Die Patientenpopulation, das Design der Studien und auch die Rückfallkriterien wurden unterschiedlich definiert und sind wahrscheinlich für die Unterschiede in bezug auf die Rückfallquote verantwortlich ( 29 ).

Obwohl die Wirksamkeit von Neuroleptika bei chronisch schizophrenen Patienten somit als gesichert gilt, steht fest, daß auch nach Neuroleptika-Entzug ein erheblicher Teil der Patienten keinen Rückfall bzw. keine Exacerbation erleidet. Diese Patienten scheinen somit keiner neuroleptischen Dauermedikation zu bedürfen ( 45 ).

Insbesondere im Hinblick auf schwerwiegende Nebenwirkungen der Neuroleptika, wie z. B. der irreversiblen

Spätdyskinesie ( 12, 13, 52 ) sollte versucht werden, Nutzen und Risiken einer neuroleptischen Langzeitbehandlung sorgfältig abzuwägen ( 5, 16, 21, 23, 53 ). Diese Überlegungen führten zu zahlreichen Versuchen, die Dosierung möglichst gering zu halten und die Patienten zu erkennen, die keiner langfristigen Behandlung bedürfen.

Auf der Suche nach möglichen Prädiktoren zur Wirkung von Neuroleptika-Entzug auf die Psychopathologie schizophrener Patienten wurden u. a. demographische ( 32, 33, 41, 51, 61 ), psychologische ( 62 ), psychopathologische ( 41, 51, 62 ) und biochemische ( 3, 9, 10, 25, 26, 27, 63 ) Variablen in Betracht gezogen.

Die Ergebnisse sind oft widersprüchlich:

So sollen jüngere Patienten häufiger einen Rückfall erleiden ( 32, 43 ), andere Studien fanden diesen Zusammenhang nicht ( 31, 62 ).

Während in zwei Arbeiten die Rückfallshäufigkeit ohne Bezug zur Dauer der schizophrenen Erkrankungen war ( 31, 62 ), fanden andere Autoren Korrelationen sowohl zu kurzer, ( 43 ) als auch zu langer Hospitalisierungsdauer ( 32, 45 ).

Testpsychologische Verfahren könnten bei Prädiktion eines Rückfalles von gewisser Aussagekraft sein ( 62 ), psychopathologisch fand sich in mehreren Studien kein Unterschied zwischen den Patienten, die sich nach Absetzen der Neuroleptika besserten oder verschlechterten ( 2, 31, 62 ). Nur vereinzelt wurde zum Beispiel die starke Ausprägung der Psychose als prognostisch ungünstig berichtet ( 24 ).

In bezug auf die neuroleptische Therapie wurde mehrfach gefunden, daß die Rückfallprophylaxe erst ab einer gewissen Dosierung wirksam ist ( 9, 31, 43 ), daß aber nach Absetzen der Medikation eine vormals hohe Neuroleptikamenge eher ungünstig ist ( 43 ).

Studien zu biochemischen und neuroendokrinen Variablen liegen bisher nur vereinzelt vor. So wurde z. B. im Liquor schizophrener Patienten 5-Hydroxyindolessigsäure, Homovanillinsäure und MAO-Aktivität bestimmt und festgestellt, daß die Patienten, die nach Absetzen der Neuroleptika sich besserten, eine geringe Enzymaktivität aufwiesen ( 26 ).

Auch die Wirkung von Amphetamin, verabreicht unter neuroleptischer Therapie, scheint mit dem Absetzeffekt zu korrelieren:

Patienten, die sich nach Amphetamin-Gabe verschlechterten, hatten nach Neuroleptika-Entzug eine hohe Rückfallgefahr ( 3, 25 ).

Nach mehreren Studien soll ein niedriger Prolaktin-Serum-Spiegel ebenfalls mit erhöhter Rückfallgefahr nach Neuroleptika-Entzug assoziiert sein ( 9, 10, 28, 63 ).

Bei kritischer Durchsicht der o. a. Arbeiten zu etwaigen Prädiktoren ist zu erkennen, daß die meisten angeblichen Prädiktoren nur in einigen Arbeiten gefunden worden sind, daß in der Mehrzahl andere Autoren die zuvor gefundenen Beziehungen nicht bestätigen konnten. Es ist daher zu folgern, daß man derzeit nicht in der Lage ist, den Effekt von Neuroleptika-Entzug auf die Psychopathologie individuell vorherzusagen.

## B. PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

=====

Von großer klinischer Relevanz sind Variablen, die in bezug auf die psychopathologische Wirkung von Neuroleptika-Entzug bei chronisch schizophrenen Patienten von prognostischer Bedeutung sind. Mit Hilfe dieser Variablen könnte man eventuell entscheiden, ob bei einem Patienten eine neuroleptische Dauermedikation indiziert ist oder ob ein Abbruch der neuroleptischen Therapie riskiert werden kann. Auf der Suche nach derartigen Prädiktoren befaßt sich diese Arbeit mit neuroendokrinen Variablen bzw. den Serumspiegeln von Noradrenalin, Prolaktin, Cortisol und  $\beta$ -Endorphin chronisch schizophrener Patienten. Es wurde untersucht ob die Hormonspiegel mit psychopathologischen Veränderungen nach Neuroleptika-Entzug in Beziehung stehen.

Während Serum-Spiegel von Noradrenalin und Prolaktin durch Neuroleptika deutlich beeinflußt werden, scheint eine Neuroleptika-Therapie auf Cortisol ohne große Wirkung zu sein.  $\beta$ -Endorphin wurde bestimmt, weil nach neueren Theorien Störungen endorphinerger Systeme mit endogenen Psychosen assoziiert worden sind.

## C. MATERIAL UND METHODEN

### 1.) Patienten

An der Studie nahmen 36 männliche, chronisch, schizophrene Patienten teil. Unter Verwendung der " International Classification of Diseases " ( ICD ) wurde bei ihnen die Diagnose " Schizophrener Rest- und Defektzustand " bzw. chronische Schizophrenie ( ICD 295.6 ) gestellt. Das Alter dieser Patienten betrug im Durchschnitt 46 Jahre, die Standardabweichung war 12 Jahre. Bei der Ersterkrankung waren sie  $31 \pm 8$  Jahre alt, seit  $15 \pm 10$  Jahren befanden sie sich in neuroleptischer Behandlung. Während 14 Patienten seit ihrer Ersterkrankung in stationärer Behandlung verblieben, waren die anderen 22 Patienten zumindest kurzfristig soweit gebessert, daß sie für Monate bis Jahre in eine ambulante Therapie entlassen werden konnten.

Das Patientenkollektiv litt größtenteils an Antriebs- und Affektstörungen. Etwa die Hälfte der Patienten wiesen aber auch floride Symptome, wie akustische Halluzinationen und Wahn auf. Die Behandlung bestand aus verschiedenen Neuroleptika, die in Chlorpromazin-Einheiten umgerechnet wurden. Die durchschnittliche Menge betrug  $870 \pm 820$  mg Chlorpromazin-Einheiten.

## 2.) Blutentnahme, Hormon-Bestimmungen

Bei diesen 36 Patienten, die unter langfristiger neuroleptischer Behandlung standen, wurde einmal unter neuroleptischer Behandlung, zum anderen nach 12-tägigem Neuroleptika-Entzug Blut abgenommen.

Die Blutentnahme fand morgens gegen 8 Uhr in nüchternem und liegendem Zustand der Patienten statt. Dabei wurde ein intravenöser Katheter gelegt. Nach einer halben Stunde erfolgte eine erste Blutentnahme, eine weitere 5 Minuten später. Das Blut wurde nach der Entnahme zentrifugiert und dabei  $-30^{\circ}$  C bis zur Analyse tiefgekühlt. Von den Serumproben wurden dann Prolaktin, Cortisol,  $\beta$ -Endorphin per Radioimmunoassay und Noradrenalin per Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischen Detektor bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte anschließend aus dem Mittelwert beider Werte.

## 3.) Bestimmung der Psychopathologie

Drei Stunden nach der Blutentnahme wurde jeweils die Bestimmung der Psychopathologie vorgenommen, sowohl unter neuroleptischer Behandlung, als auch 12 Tage später unter Neuroleptika-Entzug. Die Bestimmung der Psychopathologie erfolgte mit Hilfe der 'Brief-Psychiatric-Rating-Scale' ( BPRS ) ( 40 ).

Im BPRS werden 18 Symptome beurteilt, durch deren Addition ein Gesamtscore gebildet werden kann. Durch Teiladdition ergeben sich 5 Subscores, die wie folgt benannt werden:

- 1) Angst und Depression ( ANDP )
- 2) Anergie ( ANER )
- 3) Denkstörung ( THOT )
- 4) Aktivierung ( ACTV )
- 5) Feindseligkeit und Mißtrauen ( HOST )

#### 4.) Zur statistischen Auswertung

Die Veränderung in der Psychopathologie bzw. in den neuroendokrinen Variablen wurde per Student's t-test bestimmt. Die Beziehungen zwischen psychopathologischen und neuroendokrinen Variablen wurden mit dem PEARSON-korrelation Koeffizienten erstellt.

#### D. ERGEBNISSE

=====

##### 1.) Einfluß von Neuroleptika-Entzug auf die Psychopathologie.

Das Absetzen der neuroleptischen Behandlung erbrachte in bezug auf die Psychopathologie individuell sehr unterschiedliche Ergebnisse ( Abbildung 1 ). In bezug auf den Gesamtscore haben sich 7 Patienten um mehr als 7 Punkte gebessert, während 11 Patienten sich um mehr als 7 Punkte verschlechtert haben. Wenn man alle 36 Patienten berücksichtigte, ergab sich kein signifikanter Unterschied ( Student's t-test  $t = 0,82$ , n.s. ). Betrag der Mittelwert vorher unter Neuroleptika  $47,1 \pm 11,2$  Punkte, so betrug der Wert nach Neuroleptika-Entzug  $48,4 \pm 14,8$  Punkte.

In bezug auf die BPRS Subskalen ergaben sich folgende Wirkungen ( siehe Abbildung 2 ):

Der Subscore ANDP war ebenfalls bei Berücksichtigung aller 36 Patienten nicht verändert. Er betrug unter neuroleptischer Therapie  $9,1 \pm 4,1$  Punkte, nach Absetzen der Neuroleptika betrug er  $9,3 \pm 4,2$  Punkte. Der Unterschied war nicht signifikant (  $t = 0,37$ , n.s. ). Es kam bei 5 Patienten zu einer leichten Besserung von mehr als 5 Punkten, bei 5 Patienten trat eine ähnlich große Verschlechterung ein.

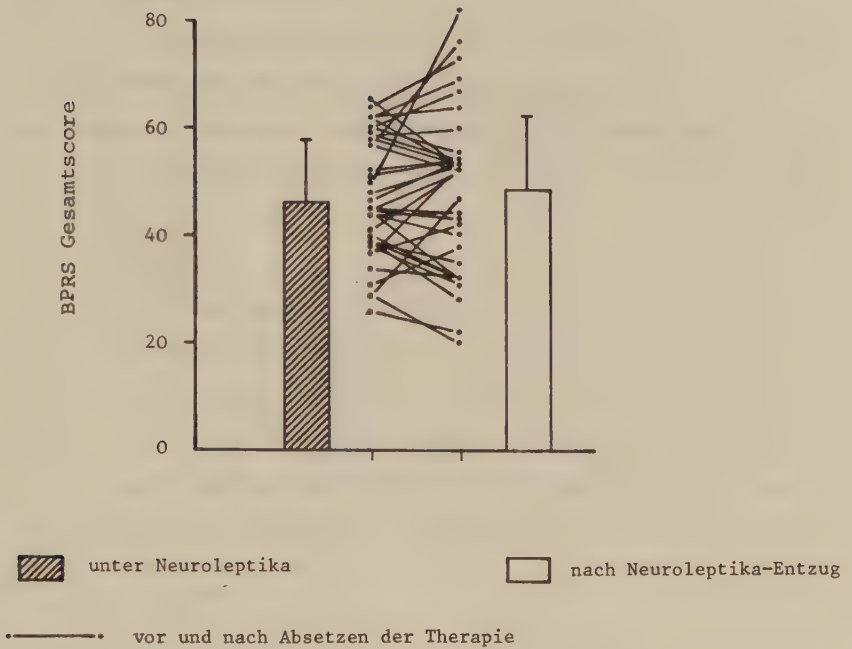


Abb. 1

Psychopathologische Veränderungen nach 12-tägigem Absetzen einer langfristigen, neuroleptischen Therapie bei 36 chronisch, schizophrenen, männlichen Patienten.

Der Subscore Denkstörung ( THOT ) betrug während der Behandlung  $9,8 \pm 5,2$  Punkte, nach Absetzen der Medikamente stieg er auf  $11,0 \pm 5,4$  Punkte an. Von den 36 Patienten verbesserte sich kein Patient deutlich, 6 Patienten verschlechterten sich um mehr als 5 Punkte. Die Verschlechterung war signifikant (  $t = 2,02$ ,  $P < 0,05$  ).

Die Anergie ( ANER) betrug unter Neuroleptikabehandlung  $15,1 \pm 4,9$  Punkte, nach Neuroleptika-Entzug  $13,8 \pm 5,7$  Punkte. Es gab 7 Patienten, die sich um mehr als 5 Punkte verbesserten, während sich ein Patient um mehr als 5 Punkte verschlechterte. Diese Besserung der Gesamtgruppe war signifikant (  $t = 2,64$ ,  $P < 0,02$  ).

Der Subscore Hostilität ( HOST ) veränderte sich nur bei 4 Patienten um mehr als 4 Punkte. 1 Patient verbesserte sich, bei 3 Patienten trat eine Verschlechterung auf. Der Durchschnittswert betrug unter Neuroleptikamedikation  $6,4 \pm 2,9$  Punkte, nach Absetzen der Neuroleptika betrug er  $6,9 \pm 3,5$  Punkte. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (  $t = 1,33$ , n.s. ).

Der Subscore Aktivität ( ACTV ) wies ebenfalls keine signifikanten Änderungen auf (  $t = 1,55$ , n.s. ).

Der Durchschnittswert betrug vorher  $6,9 \pm 3,3$  Punkte, nachher  $7,4 \pm 3,7$  Punkte. 3 Patienten verbesserten sich um mehr als 4 Punkte, bei 5 Patienten trat eine entsprechende Verschlechterung auf.

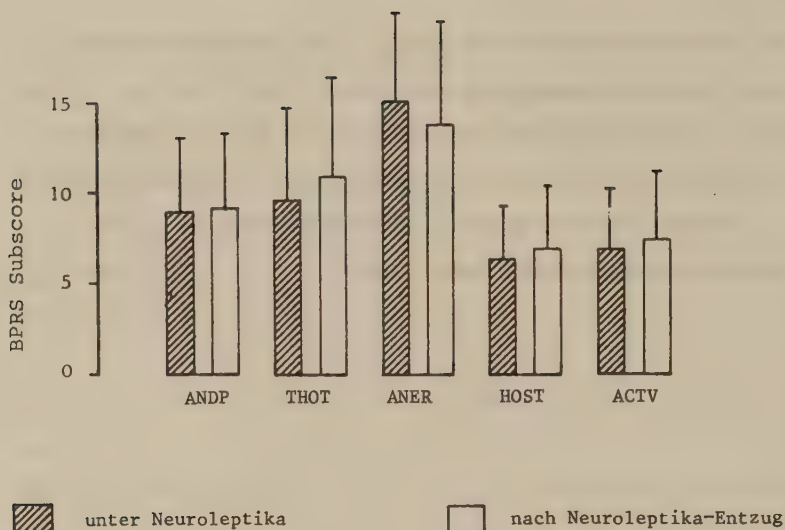


Abb. 2

Psychopathologische Veränderungen nach 12-tägigem Absetzen einer langfristigen neuroleptischen Therapie bei 36 chronisch schizophrenen, männlichen Patienten.

ANDP = Angst / Depression

THOT = Denkstörung

ANER = Anergie

HOST = Feindseligkeit / Mißtrauen

ACTV = Aktivierung

2.) Einfluß von Neuroleptika-Entzug auf neuroendo-  
krine Variablen:

Der Abbruch neuroleptischer Therapie führte bei allen 4 untersuchten Hormonen zu ausgeprägten Veränderungen ( siehe Abbildung 3 ).

Der Noradrenalin-Serum-Spiegel fiel von einem durchschnittlichen Wert von  $0,59 \pm 0,36$  ng/ml auf  $0,36 \pm 0,1$  ng/ml ab. Dieser Effekt war signifikant (  $t = 3,69$ ,  $P < 0,01$  ).

Auch die Prolaktin-Spiegel fielen signifikant ab (  $t = 3,92$ ,  $P < 0,01$  ); der Wert unter Neuroleptika-therapie betrug  $23,0 \pm 20,7$  ng/ml, nach Neuroleptika-Entzug  $9,6 \pm 11,2$  ng/ml.

Die  $\beta$ -Endorphin-Werte stiegen von  $8,7 \pm 1,9$  pg/0,1 ml auf  $10,5 \pm 3,1$  pg/0,1 ml an. Dieser Anstieg war signifikant (  $t = 4,45$ ,  $P < 0,01$  ).

Auch Cortisol stieg signifikant an (  $t = 3,72$ ,  $P < 0,01$  ). Der Wert unter Neuroleptika betrug  $16,9 \pm 4,6$  ug/100 ml, nach Entzug war er  $20,2 \pm 5,4$  ug/100 ml ).

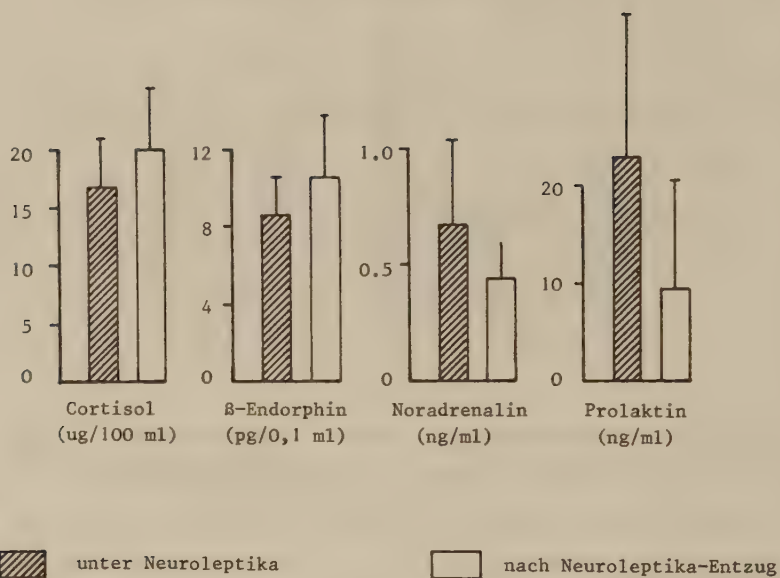


Abb. 3

Wirkung eines 12-tägigen Neuroleptika-Entzugs auf  
hormonelle Serum-Spiegel 36 chronisch, schizophrener,  
männlicher Patienten.

### 3.) Zusammenhänge zwischen psychopathologischen und neuroendokrinen Variablen.

In bezug auf etwaige Zusammenhänge zwischen den psychopathologischen und neuroendokrinen Variablen, wurden die BPRS Scores unter Neuroleptika, nach Neuroleptika-Entzug, sowie der daraus resultierende Unterschied mit den Hormonspiegeln vor und nach Neuroleptika-Entzug korreliert ( siehe Tabelle 1 ).

Der Unterschied im BPRS Score wurde derart ausgedrückt ( BPRS post - BPRS prä ), daß eine positive Differenz einer Verschlechterung entspricht.

Während die Noradrenalin- und Prolaktinspiegel mit keiner der psychopathologischen Variablen korrelierten, ergaben sich Zusammenhänge zwischen dem Cortisolspiegel und dem BPRS Subscore ANDP:

Demnach war der Cortisolspiegel nach Neuroleptika-Entzug negativ korreliert mit dem Ausmaß von Angst und Depression, ebenfalls nach Neuroleptika-Entzug (  $r = 0,34$ ,  $P < 0,05$  ). Auch der Unterschied im ANDP Score vor und nach Neuroleptika-Entzug korrelierte mit dem Cortisolspiegel nach Neuroleptika-Entzug (  $r = - 0,34$ ,  $P < 0,05$  ). Diese Korrelation besagt, daß der Cortisolspiegel nach Neuroleptika-Entzug mit dem Ausmaß der Verschlechterung des ANDP Scores durch Neuroleptika-Entzug korreliert.

|             | Noradrenalin |      | Prolaktin |      | Cortisol |                   | β-Endorphin       |                   |
|-------------|--------------|------|-----------|------|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
|             | prä          | post | prä       | post | prä      | post              | prä               | post              |
| BPRS        | prä          | .01  | -         | .12  | -        | .12               | -                 | .14               |
| Gesamtscore | post         | -.06 | -         | -.04 | -        | -.28              | -                 | -.492             |
|             | Diff.        | -.14 | .08       | -.03 | -.10     | -.04              | -.27              | -.34              |
| ANDP        | prä          | -.04 | -         | -.16 | -        | -.01              | -                 | -.23              |
|             | post         | -    | -.21      | -    | .23      | -.34 <sup>1</sup> | -                 | -.23              |
| THOT        | Diff.        | -.27 | -.26      | .24  | .27      | -.17              | -.34 <sup>1</sup> | -.19              |
|             | prä          | -.05 | -         | .24  | -        | -.18              | -                 | -.26              |
| ANER        | post         | -    | .02       | -    | .13      | -.23              | -                 | -.45 <sup>2</sup> |
|             | Diff.        | -.04 | .15       | -.25 | -.16     | .16               | -.06              | -.11              |
| HOST        | prä          | .14  | -         | .17  | -        | .21               | -                 | .01               |
|             | post         | -    | -.10      | -    | -.18     | -                 | -.20              | -.43 <sup>2</sup> |
| ACTV        | Diff.        | -.02 | -.01      | .29  | .07      | -.18              | -.29              | -.40 <sup>2</sup> |
|             | prä          | -.15 | -         | .27  | -        | -.23              | -                 | -.09              |
| ACTV        | post         | -    | -.04      | -    | .19      | -.27              | -                 | -.26              |
|             | Diff.        | .11  | -.09      | -.09 | -.01     | -.08              | .14               | -.34 <sup>1</sup> |
| ACTV        | prä          | -.03 | -         | -.21 | -        | -.22              | -                 | .01               |
|             | post         | -    | .07       | -    | -.08     | -.04              | -                 | -.17              |
| ACTV        | Diff.        | .04  | .02       | -.12 | -.07     | .02               | -.17              | -.15              |

Tabelle I.

Korrelationen zwischen psychopathologischen und endokrinen Variablen bei 36 schizophhren Patienten ( prä = unter neuroleptischer Therapie; post = nach Neuroleptika-Entzug; Diff. = Unterschied prä - post ).

1 =  $P < 0,05$ ; 2 =  $P < 0,01$

In bezug auf die  $\beta$ -Endorphinspiegel ergaben sich gehäuft Korrelationen bezüglich der Psychopathologie. Der  $\beta$ -Endorphinspiegel unter Neuroleptika korrelierte mit der Differenz vom Anergiescore derart, daß ein hoher  $\beta$ -Endorphinspiegel einer deutlichen Verbesserung durch Neuroleptika-Entzug in bezug auf Anergie entspricht (  $r = - 0,34$ ,  $P < 0,05$  ), ( siehe Abbildung 4 ). Auch nach Neuroleptika-Entzug korrelierte der  $\beta$ -Endorphinspiegel negativ mit Verschlechterung bzw. positiv mit der Verbesserung psychotischer Symptome auf dem Gesamtscore (  $r = - 0,34$ ,  $P < 0,05$  ), dem Subscore ANER (  $r = 0,40$ ,  $P < 0,05$  ), und dem Subscore THOT (  $r = - 0,34$ ,  $P < 0,05$  ).

Der  $\beta$ -Endorphin-Serum-Spiegel korrelierte nach Neuroleptika-Entzug negativ mit dem Ausmaß psychotische Symptomatik des Gesamtscores (  $r = - 0,49$ ,  $P < 0,01$  ), des Subscores THOT (  $r = - 0,45$ ,  $P < 0,01$  ) und des Subscores ANER (  $r = - 0,43$ ,  $P < 0,05$  ).



## E. DISKUSSION

=====

Die individuell sehr unterschiedlichen Effekte des Neuroleptika-Entzugs auf die Psychopathologie schizophrener Patienten, mit einerseits drastischen Verschlechterungen, andererseits aber auch deutlichen Verbesserungen der psychotischen Symptomatik stimmt mit der Literatur überein ( 1, 2, 23, 24, 27, 30, 31, 44, 47, 48, 50, 60, 63 ). Auch in diesen Studien wurde berichtet, daß es bei einem Teil der Patienten, in der vorliegenden Arbeit sind es 8 von 36, schon innerhalb von 14 Tagen nach Abbruch der Neuroleptika zu den ersten Exacerbationen der Schizophrenie kommt.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur ist unsere Beobachtung, daß die Gesamtgruppe der Patienten sich in bezug auf Denkstörungen verschlechtert, während die Antriebsarmut bzw. Anergie nach Neuroleptika-Entzug oft als gebessert beobachtet wird ( 15, 62, 63 ).

Der Untersuchungszeitraum von 12 Tagen ist zwar relativ gering, es wurde aber bereits gezeigt, daß schon nach einem solchen Neuroleptika-freien Intervall die Patienten, die erst später einen Rückfall erlitten, häufig schon vorher eine allmähliche Verschlechterung ihres Befindens aufwiesen ( 62 ).

Die psychopathologischen Veränderungen nach 12 Tage Neuroleptika-Entzug, scheinen daher für den weiteren Verlauf von großer Bedeutung und können nicht als kurzfristige unspezifische Schwankungen abgetan werden.

Auch die endokrinen Ergebnisse entsprechen weitgehend der Literatur: Eine langfristige neuroleptische Therapie bewirkt bei einem Großteil der Patienten eine Toleranz des tuberoinfundibulären Systems, sodaß die Prolaktinwerte im Gegensatz zu akuter Therapie nicht mehr bei allen Patienten deutlich erhöht sind ( 8, 35, 63 ). Nur in einer Arbeit ist diese Toleranzentwicklung bestritten worden ( 11 ).

Obwohl die Prolaktin-Serum-Spiegel der meisten Patienten auch unter neuroleptischer Therapie bereits im Normbereich waren, fielen sie nach Abbruch der neuroleptischen Therapie signifikant ab. Dieses deutet an, daß die Toleranz nur in einem Teil der Patienten entwickelt war bzw. daß die Toleranzentwicklung nicht vollständig ist.

Auch die erhöhten Noradrenalin-Spiegel unter neuroleptischer Therapie sind in früheren Arbeiten beschrieben worden ( 34, 63 ). Dieses deutet an, daß im Gegen-

satz zum Prolaktin, die Sekretion von Noradrenalin auch nach langjähriger neuroleptischer Therapie noch nicht einer Toleranzentwicklung unterliegt. Das Absinken der Noradrenalin-Spiegel auf Werte im Normbereich nach Absetzen der Neuroleptika unterstreicht dieses Phänomen.

Die Cortisol-Serum-Spiegel waren unter neuroleptischer Behandlung im Normbereich; dieser Befund stimmt überein mit der Literatur ( 20, 34 ). Nach Absetzen der Neuroleptika wurde ein deutlicher Cortisol-Anstieg beobachtet. Da die akute Verabreichung von Neuroleptika auf Cortisol-Serum-Spiegel ohne Einfluß ist, spiegelt diese Erhöhung nach Abbruch einer langfristigen neuroleptischen Therapie wahrscheinlich einen unspezifischen Stress-Effekt wider.

In dieser Studie wurde außerdem der Serum-Spiegel von  $\beta$ -Endorphin bestimmt. Es wurden Hypothesen aufgestellt, daß Psychosen und insbesondere die Schizophrenie mit einer Störung endorphinerger Systeme assoziiert ist ( 6, 17, 42, 54, 56, 57, 58 ). In Übereinstimmung mit einem Großteil der Arbeiten fanden auch wir die  $\beta$ -Endorphin-Serum-Spiegel schizophrener Patienten weitgehend im Normbereich ( 7, 18, 19, 22, 36, 37, 39, 46, 49 ).

Von Tierversuchen her ist bekannt, daß Neuroleptika den  $\beta$ -Endorphin-Spiegel deutlich beeinflussen ( 38 ), die Wirkung von neuroleptischer Therapie auf  $\beta$ -Endorphin-Serum-Spiegel beim Menschen ist bisher nur in akuten Studien untersucht worden. Sowohl ein geringer Anstieg ( 18, 36 ) wie auch keine Änderung ( 7 ) wurden beschrieben. In einer einzigen Studie, in welcher der Effekt einer neuroleptischen Behandlung auf Endorphine im Liquor untersucht wurde, wurde ein signifikanter Anstieg gefunden ( 46 ). Der Anstieg nach Absetzen der Medikation entspricht wahrscheinlich einem unspezifischen Stress-Effekt, was auch durch den parallelen Anstieg der Cortisol-Spiegel verdeutlicht wird.

Bei der Suche nach etwaigen Zusammenhängen zwischen Serum-Spiegel der vier bestimmten Hormone und den psychopathologischen Variablen ergaben sich signifikante Zusammenhänge zum  $\beta$ -Endorphin. Demnach scheinen hohe  $\beta$ -Endorphin-Spiegel mit einer Verbesserung auf dem Anergiescore nach Neuroleptika-Entzug zu korrelieren. Auch der  $\beta$ -Endorphin-Serum-Spiegel nach Neuroleptika-Entzug korrelierte mit etlichen psychopathologischen Veränderungen im gleichen Sinne. Bei der Vielzahl gemessener und psychopathologischer neuroendokriner Variablen, ist die Reliabilität einzelner signi-

fikanter Korrelationen oft zweifelhaft und bleibt einer weiteren Prüfung in folgenden Studien vorbehalten, ob diese gefundenen Zusammenhänge von klinischer Bedeutung sind.

Insgesamt ergab sich gerade für die Serum-Spiegel unter neuroleptischer Therapie nur der geringe Anhalt, daß von neuroendokrinen Variablen, eventuelle hohe  $\beta$ -Endorphin-Serum-Spiegel in bezug auf die psychopathologische Wirkung von Neuroleptika-Entzug von prognostisch günstiger Bedeutung sind.

Nach einer Hypothese von Crow ( 14 ) sind schizophrene Patienten in zwei unterschiedliche Gruppen zu teilen: Eine Gruppe zeigt eine mehr floride Symptomatik, reagiert gut auf Neuroleptika und das Volumen der Seitenventrikel des Gehirns liegt im Normbereich. Eine andere Gruppe hingegen, von überwiegend chronischer Symptopathologie, spricht auf Neuroleptika nur unzureichend an und hat erweiterte Seitenventrikel. Diese Hypothese wurde u. a. von Weinberger et al. gestützt ( 59 ). Eine entsprechende Untersuchung zu unserem Patientenkollektiv ist derzeit in Arbeit ( Blasberg, Dissertation in Vorbereitung ). Auch zum Thema, ob demographische oder psychopathologische Variablen von prognostischer Bedeutung sind, wird derzeit gearbeitet ( Hauser, Dissertation in Vorbereitung ).

Der Verlauf einer Schizophrenie ist auch ohne neuroleptische Behandlung sehr variabel ( 55 ); es bleibt abzuwarten, ob es tatsächlich möglich ist, die Patienten zu identifizieren, die einer neuroleptischen Dauermedikation nicht bedürfen.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

=====

In einer Studie an 36 chronisch schizophrenen, männlichen Patienten wurde untersucht, inwieweit nach Absetzen einer langjährigen neuroleptischen Therapie die daraus resultierenden psychopathologischen Veränderungen mit neuroendokrinen Variablen in Beziehung stehen. Bestimmt wurden Serumspiegel von Prolaktin, Noradrenalin,  $\beta$ -Endorphin und Cortisol, sowohl unter neuroleptischer Therapie als auch nach 12-tägigem Neuroleptika-Entzug. An diesen beiden Tagen erfolgte neben einer Blutentnahme jeweils eine Beurteilung der Psychopathologie.

Der Neuroleptika-Entzug führte zu einem signifikanten Abfall der Serumspiegel von Noradrenalin und Prolaktin, während die Spiegel von  $\beta$ -Endorphin und Cortisol signifikant anstiegen. Im Hinblick auf die Psychopathologie war die Wirkung von Neuroleptika-Entzug individuell sehr unterschiedlich, bei 7 Patienten kam es zu einer deutlichen Verbesserung, bei 11 Patienten zu einer entsprechenden Verschlechterung der psychotischen Symptomatik. Bei Berücksichtigung der Gesamtgruppe ergab sich eine signifikante Verschlechterung des Subscores Denkstörung, während eine signifikante Verbesserung für den Subscore Anergie auftrat.

Bei der Untersuchung etwaiger Zusammenhänge zwischen endokrinen Variablen und der Wirkung von Neuroleptika auf die Psychopathologie wurden für den  $\beta$ -Endorphin-Spiegel vereinzelte Korrelationen gefunden, deren klinische Relevanz aber einer Überprüfung durch weitere Studien bedarf. Insgesamt ergab sich kein klarer Anhalt dafür, daß mittels der Bestimmung der Serum-Spiegel von Noradrenalin, Prolaktin, Cortisol und  $\beta$ -Endorphin eine Vorhersage über die Wirkung des Abbruchs einer neuroleptischen Therapie möglich ist.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Abenson, M.H.:  
Drug withdrawal in male and female chronic  
schizophrenics.  
Brit. J. Psychiat. 115: 961-62 (1969)
- 2.) Andrews, P., Hall, J.N., Snaith, R.P.:  
A controlled trial of phenothiazine  
withdrawal in chronic schizophrenic patients.  
Brit. J. Psychiat. 128: 451-455 (1976)
- 3.) Angrist, B., Rotrosen, J., Gershon, S.:  
Differential effects of amphetamines and  
neuroleptics on negative vs. positive  
symptoms in schizophrenia.  
Psychopharmacology 72: 17-19 (1980)
- 4.) Ayd, F.J., Jr.:  
Neuroleptic therapy for chronic schizo-  
phrenia.  
Int. Drug. Ther. Neurol. 6: 9-16 (1971)
- 5.) Baldessarini, Ross J., J.F. Lipinski:  
Risks vs. benefits of antipsychotic drugs.  
The New Engl. J. of Med. 289 (8): 427-8  
(1973)
- 6.) Bloom, F., Segal, D., Ling, N., Guillemin, R.:  
Endorphins: Profound behavioral effects in  
rats suggest new etiological factors in mental  
illness.  
Science 194: 630-632 (1976)
- 7.) Brambilla, F., Genazzani, A.R., Faccinetti, F.,  
Parrini, D., Petraglia, F., Saccetti, E.,  
Scarone, S., Guatalle, A., D'Antona, N.:  
 $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipoetin plasma levels in  
chronic schizophrenia, primary affective  
disorders and secondary affective disorders.  
Psychoneuroendocrinology 6: 321-330 (1981)
- 8.) Brown, W.A., Laughren, T.P.:  
Tolerance to the prolactin elevating effects  
of neuroleptics.  
Psychiatry Res. 5: 317-322 (1981)
- 9.) Brown, W.A., Laughren, T.P.:  
Low serum prolactin and early relapse following  
neuroleptic withdrawal.  
Am. J. Psychiatry 138: 237-239 (1981)

- 10.) Brown, W.A., Laughren, T.P., Chisholm, E.,  
Williams, B.W.:  
Low serum neuroleptic levels predict relapse  
in schizophrenic patients.  
Arch. Gen. Psychiatry 39: 998-1000 (1982)
- 11.) Chouinard, G., L. Annable, B.D. Jones, R. Collu:  
Lack of tolerance to long-term neuroleptic  
treatment in dopamine tuberoinfundibular system.  
Acta psychiat. scand. 64: 353-62 (1981)
- 12.) Crane, G.E.:  
Tardive dyskinesia in patients treated with  
major neuroleptics: A review of the litera-  
ture.  
Am. J. Psychiat., 124 (8): 40-8 (1968)
- 13.) Crane, G.E.:  
Persistent dyskinesia.  
Br. J. Psychiat. 122: 395-405 (1973)
- 14.) Crow, T.J.:  
Molecular pathology of schizophrenia: more  
than one disease process?  
Brit. Med. J. 280: 66-68 (1980)
- 15.) Davis, J.M.:  
Overview: Maintenance therapy in psychiatry:  
I. Schizophrenia.  
Am. J. Psychiatry 132: 1237-1245 (1975)
- 16.) Davis, J.M., Gosenfeld, L., Tsai, C.C.:  
Maintenance antipsychotic drugs to prevent  
relapse: a reply to Tobias and MacDonald  
Psychol. Bull. 83: 431-447 (1976)
- 17.) Emrich, H.M.:  
The role of endorphins in neuropsychiatry.  
Karger, Basel (1981)
- 18.) Emrich, H.M., Höllt, V., Bergmann, M., Kiss-  
ling, W., Schmid, W., von Zerssen, D., Herz, A.:  
Plasma levels of  $\beta$ -endorphin in schizophrenic  
Patients: Failure of naloxone to counteract  
curative effects of neuroleptic drugs.  
In: Neural Peptides and Neuronal Communications.  
E. Costa & M. Trabucchi (eds.)  
New York: Raven Press pp. 489-502  
(1980)

- 19.) Emrich, H.M., Höllt, V., Kissling, W.,  
Fischler, M., Laspe, H., Heinemann, H.,  
von Zerssen, D., Herz, A.:  
 $\beta$ -Endorphin-like immunoreactivity in cerebro-  
spinal fluid and plasma of patients with  
schizophrenia and other neuropsychiatric  
disorders.  
Pharmakopsychiat 12: 267-274 (1979)
- 20.) Franzen, G.:  
Serum cortisol in chronic schizophrenia.  
Psychiat. Clin. 4: 237-246 (1971)
- 21.) Gardos, G., Cole, J.O.:  
Maintenance antipsychotic therapy: is the  
cure worse than the disease?  
Am. J. Psychiatry 133: 32-36 (1976)
- 22.) Gerner, R.H., Sharp, B.:  
CSR  $\beta$ -Endorphin-immunoreactivity in normal,  
schizophrenic, depressed, manic and anorexic  
subjects.  
Brain Res 237: 244-247 (1982)
- 23.) Gottfries, C.G.:  
Long-term neuroleptic treatment. Benefits  
and risks.  
Acta Psychiat. Scand. Suppl. 291, 63 (1981)
- 24.) Hogarty, G.E., Ulrich, R.F., Mussare, F.,  
Aristigueta, N.:  
Drug discontinuation among long-term,  
successfully maintained schizophrenic out-  
patients.  
Dis. Nerv. Syst. 37: 494-500 (1976)
- 25.) van Kammen, D.P., Docherty, J.P., Bunney, W.E.,  
Jr.:  
Prediction of early relapse after pimozide  
discontinuation by response to d-amphetamine  
during pimozide treatment.  
Biol. Psychiatry 17: 233-242 (1982)
- 26.) van Kammen, D.P., Marder, S.R., Murphy, D.L.,  
Bunney, W.E., Jr.:  
MAO-activity, CSR metabolites, and drug-free  
improvement in schizophrenia.  
Am. J. Psychiatry 135: 567-569 (1978)
- 27.) Kane, J.M., Rifkin, A., Quitkin, F., Najuk, D.,  
Ramos-Lorenzi, J.:  
Fluphenazine as placebo in patients with  
remitted, acute first episode schizophrenia.  
Arch. Gen. Psychiat., 39: 70-3 (1982)

- 28.) Laughren, T.P., Brown, W.A., Williams, B.W.:  
Serum prolactin and clinical state during  
neuroleptic treatment and withdrawal.  
Am. J. Psychiatry 136: 108-110 (1979)
- 29.) Leff, J.P.:  
Influence of selection of patients on results  
of clinical trials.  
Brit. Med. J., 4: 156-58 (1973)
- 30.) Leff, J.P., Wing, J.K.:  
Trial of maintenance therapy in schizophrenia.  
Br. Med. J. 3: 599-604 (1971)
- 31.) Linn, M.W., Klett, C.J., Caffey, E.M.:  
Relapse of psychiatric patients in foster care.  
Am. J. Psychiatry 139: 778-783 (1982)
- 32.) Marder, S.R., van Kammen, D.P., Docherty, J.P.,  
Rayner, J., Bunney, W.E., Jr.:  
Predicting drug-free improvement in schizo-  
phrenic psychosis.  
Arch. Gen. Psychiatry 36: 1080-1085 (1979)
- 33.) May, R.R.A., Goldberg, S.C.:  
Prediction of schizophrenic patients' response  
to pharmacotherapy.  
In: Psychopharmacology: A Generation of Progress  
(Lipton, M.A., DiMascio, A., Killian, K.F.,  
Eds.), pp. 1139-1153, Raven Press, New York  
(1978)
- 34.) Naber, D., Ackenheil, M., Fischer, H., Zaner, K.,  
Laakmann, G., v. Werder, K.:  
Neuroendocrine effects of long-term treatment  
with neuroleptic drugs.  
In: Phenothiazines and Structurally Related  
Drugs (Usdin, E., Eckert, H., Forrest, I.S.,  
Eds.) pp. 223-226, Elsevier/North Holland,  
New York (1980)
- 35.) Naber, D., Fischer, B., Ackenheil, M.:  
Effect of long-term neuroleptic treatment  
on dopamine tuberoinfundibular system:  
development of tolerance?  
Commun. Psychopharmacol. 3: 59-65 (1979)
- 36.) Naber, D., Nedopil, N., Eben, E.:  
No correlation between neuroleptic induced  
increase of  $\beta$ -endorphin serum level thera-  
peutic efficacy in schizophrenia.  
Br. J. Psychiatry in press (1984)

- 37.) Naber, D., Pickar, D., Post, R.M., van Kammen, D.P., Waters, R.Nr., Ballenger, J.C., Goodwin, F.K., Bunney Jr., W.E.:  
Endogenous opioid activity and  $\beta$ -endorphin immunoreactivity in CSF of psychiatric patients and normal volunteers.  
Am. J. Psychiatry 138: 1457-1462 (1981)
- 38.) Naber, D., Wirz-Justice, A., Kafka, M.S.:  
Chronic fluphenazine treatment modifies circadian rhythm of neurotransmitter receptor binding in rat brain.  
J Neural Transm 55: 277-288 (1982)
- 39.) Nagel, S., Tegeler, J., Goertz, B.:  
Serum-Konzentration des  $\beta$ -Endorphins bei schizophrenen und depressiven Erkrankungen.  
Nervenarzt 63: 659-663 (1982)
- 40.) Overall, J.E., Gorham, D.R.:  
The brief psychiatric scale.  
Psychol Rep 10: 799-812 (1962)
- 41.) Philipps, L.:  
Case history data and prognosis in schizophrenia.  
J.Nerv. Ment. Dis.117: 515-25 (1953)
- 42.) Pickar, D., Cohen, M.R., Naber, D., Cohen, R.M.:  
Clinical studies of the endogenous opioid system.  
Biol. Psychiatry 17: 1243-1276 (1983)
- 43.) Prien, R.F., Klett, C.J.:  
An appraisal of the long-term use of tranquilizing medication with hospitalized chronic schizophrenics: a review of the drug discontinuation literature.  
Schiz. Bull. 5: 64-73 (1972)
- 44.) Pyke, J.M., V. Semann:  
Neuroleptic-free intervals in the treatment of schizophrenia.  
Am. J. Psychiat. 138: (12) 1620-1 (1981)
- 45.) Rappaport, M., Hopkins, H.K., Hall, K., Bellezza, T., Silvermann, J.,:  
Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated?  
Int. Pharmacopsychiat. 13: 100-111 (1978)

- 46.) Rimon, R., Terenius, L., Averbuch, I.,  
Belmaker, R.H.:  
High, dose haloperidol increases CSR opioid  
activity in patients with chronic schizo-  
phrenia.  
Pharmakopsychiatria 16: 9-12 (1983)
- 47.) Rifkin, A., Quitkin, F., Rabiner, Ch.J.,  
Klein, D.F.:  
Fluphenazine deconoate, fluphenazine hydro-  
chloride given orally, an placebo in  
remitted schizophrenics.  
Arch. Gen. Psychiat. 34: 43-47 (1977)
- 48.) Rothstein, Ch., Zeltzman, I., White, H.R.:  
Discontinuation of maintenance dosages of  
ataractic drugs on a psychiatric continued  
treatment ward.  
J. Ner. Ment. Dis. 134: 555-60 (1962)
- 49.) Ross, M.N., Berger, P.A., Goldstein, A.:  
plasma  $\beta$ -endorphin immunorectivity in  
schizophrenia.  
Science 200: 974-981 (1979)
- 50.) Schooler, N.R., J. Levine:  
Prevention of relapse in schizophrenia.  
Arch. Gen. Psychiat. 37: 16-24 (1980)
- 51.) Stephens, J.H., Ch. Astrup, J.C. Mangrum:  
Prognostic factors in recovered and  
deteriorated schizophrenics.  
Am. J. Psychiat. 122: 1116-21 (1966)
- 52.) Tarsy, C., Baldessarini, R.J.:  
The pathophysiology of tardive dyskinesia.  
Biol. Psychiatry 12: 431-450 (1977)
- 53.) Tobias, L.L., MacDonald, M.L.:  
Withdrawal of maintenance drugs with  
long-term hospitalized mental patients:  
a critical review.  
Psychol. Bull. 31: 107-125 (1974)
- 54.) Usdin, E., Bunney Jr., W.E., Kline, N.S.:  
Endorphins in mental health research.  
Oxford University Press, New York (1979)
- 55.) Vaillant, G.E.:  
The natural history of the remitting  
schizophrenias.  
Am. J. Psychiat. 120: 367-76 (1963)

- 56.) Vereby, K., Volavka, J., Clouet, D.:  
Endorphins in psychiatry.  
Arch. Gen. Psychiatry 35: 877-882 (1978)
- 57.) Volavka, J., Davis, L.G., Ehrlich, Y.H.:  
Endorphins, Dopamine and Schizophrenia.  
Schizophrenia Bull. 5: 227-239 (1979)
- 58.) Watson, S.J., Akil, H., Berger, P.A.,  
Barcha, J.D.:  
Some observations on the opiate peptides and  
schizophrenia.  
Arch. Gen. Psychiatry 36: 35-46 (1979)
- 59.) Weinberger, D.R., Bigelow, L.B., Kleinman,  
J.E., Klein, S.T., Rosenblatt, J.E., Wyatt, R.J.:  
Cerebral ventricular enlargement in chronic  
schizophrenia: an association with poor  
response to treatment.  
Arch. Gen. Psychiatry 37: 11-13 (1980)
- 60.) Wistedt, B.:  
A depot neuroleptic withdrawal study.  
Acta Psychiat. Scand. 64: 65-84 (1981)
- 61.) Woggon, B.:  
Neuroleptika-Absetzversuche bei chronisch  
schizophrenen Patienten. I. Literaturzu-  
sammenfassung.  
Int. Pharmacopsychiat. 14: 34-56 (1979)
- 62.) Woggon, B., Pickel, P., Schnyde, B.:  
Neuroleptika-Absetzversuche bei chronisch  
schizophrenen Patienten. II. Testpsycholo-  
gische und psychopathologische Unterschiede  
zwischen Patienten mit und ohne Rückfall.  
Int. Pharmacopsychiat. 14: 278-293 (1979)
- 63.) Zander, K.J., Fischer, B., Zimmer, R.,  
Ackenheil, M.:  
Long-term neuroleptic treatment of chronic  
schizophrenic patients: clinical and bio-  
chemical effects of withdrawal.  
Psychopharmacology 73: 43-47 (1981)



LEBENS LAUF  
=====

Am 18. Juli 1947 wurde ich als zweites von fünf Kindern dem Verwaltungsjuristen Dr. Ladislaus Szabados und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Boros in Tann / Rottal-Inn geboren.

Nach Besuch der Volksschule, der Realschule und des Ungarischen Gymnasiums in Kastl / Oberpfalz erlangte ich 1968 die Hochschulreife.

Ab Winter-Semester 1968/69 einsemestriges Studium der Naturwissenschaften an der LMU München. Anschließend Studium der Tierheilkunde, Human- und Zahnmedizin an der FU Berlin und später an LMU München.

Im April 1983 Ablegen der Zahnärztlichen Prüfung..

Seit Mai 1983 bin ich als Assistent in einer Zahnarztpraxis in Niederbayern tätig.

Voraussichtlich werde ich im Juni dieses Jahres eine Praxis übernehmen.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'L. Szabados', with a stylized, cursive script.

( Ladislaus Szabados )

















